

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500678

 研究課題名（和文） 間欠性跛行を有する末梢動脈閉塞性疾患に対する効果的な運動療法
 および評価指標の検討

 研究課題名（英文） Effective exercise and evaluation indexes for peripheral
 arterial disease patients with intermittent claudication

研究代表者

村瀬 訓生（MURASE NORIO）

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：10317894

研究成果の概要（和文）：

末梢動脈疾患患者（PAD）に対する運動療法の効果的な評価指標の確立を目的とした。運動療法は、心肺運動負荷試験（CPX）により得られた無酸素性作業閾値（AT）の強度にて、自転車エルゴメータ運動を3か月間実施した。最大歩行距離（MWD）と各種指標の関係を検討したところ、MWDの運動療法前後における改善率と腓腹筋におけるCPX後の酸素飽和度の回復時間（T1/2）の改善率とは有意な相関を示した。歩行能力の改善には腓腹筋における筋有酸素能力の改善が寄与しており、効果的な評価指標になると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to establish the evaluation index of exercise therapy for patients with peripheral arterial disease (PAD). The exercise therapy was conducted by using a bicycle ergometer at the intensity of the anoxic threshold (AT) provided by cardiopulmonary exercise tests (CPX) for three months. After considering maximum walking distance (MWD) and the relations of various indexes, the relationship between the improvement ratio of MWD before and after exercise therapy and that of recovery time (T1/2) of oxygen saturation followed by CPX in gastrocnemius muscle was significantly correlated. These results suggest that improvement of the muscle oxidative capacity in the gastrocnemius muscle contributed to improvement of walking ability, and it is thought to be an effective evaluation index.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2012年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：スポーツ医学、心臓リハビリテーション

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

 キーワード：閉塞性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、運動療法、近赤外線分光法、
 筋酸素動態、最大歩行距離、自転車エルゴメータ、無酸素性作業閾値

1. 研究開始当初の背景

末梢動脈閉塞性疾患(PAD: peripheral arterial disease)は、下肢の動脈閉塞により末梢の血流障害を生じ、間欠性跛行を呈する疾患であり、ADL(日常生活活動度)やQOL(生活の質)の低下を来し、さらに症状が進行すると安静時の疼痛や壊死などが見られるようになる。厚生労働省第5次循環器疾患基礎調査(2000年度)によると、間欠性跛行の出現頻度は70歳以上では12.6%にもものぼる。国際的なPADの診断治療指針であるTrans-Atlantic Inter-Society Consensus(TASC) IIでは、間欠性跛行を呈するPAD患者に対しては、積極的に運動療法を行うことが推奨されており、その有効性についても多くの報告がある

(Gardner AW et al, JAMA, 1995, Wullink M et al, Med Sci Sports Exerc, 2001, Stewart KJ et al. N Engl J Med, 2002)。わが国でも、間欠性跛行を有するPAD患者に対しては、心大血管疾患リハビリテーションを150日間実施することが、医療保険でも認められている。しかし、実際には外来通院による運動療法が実施される例は少なく、軽症には内服治療が行われ、重症になると血管形成術やバイパス手術が行われており、外来通院での運動療法はほとんど実施されていない。また、運動療法の実施方法に関しては、ウォーキングと自転車エルゴメータでの運動が比較されているが、自転車エルゴメータによる運動療法では、最大歩行距離の延長が認められないとの報告もある(Sanderson B et al, J Vasc Surg, 2006)。

しかし、我々は、自転車エルゴメータによる週3回、6週間の運動療法において、最大歩行距離が平均で216%延長することを確認しており(Murase N et al. Jpn J Phys Fitness Sports Med, 2006)、Sandersonらとは異なる結果を得ている。この理由としては、我々の研究とSandersonらの研究では、運動の強度や時間が異なることが影響していると考えられ、効果的な運動療法の実施方法は確立されていないのが現状である。自転車エルゴメータは転倒の危険がなく、比較的狭い室内においても実施可能であり、運動強度の調節も容易であることから、高齢者の多いPAD患者に適した運動である。したがって、自転車エルゴメータによる安全かつ効果的な運動方法が確立されることで、より多くの医療施設にて運動療法が実施可能となり、薬物治療、血管内治療およびバイパス手術と併用することで、より大きな歩行距離の延長効果が期待できる。また、PAD患者のQOLを阻害する要因としては連続した歩行可能距離の短縮があげられ、TASC IIでも跛行出現距離(ICD: initial claudication distance)および絶対跛行距離(ACD: absolute claudication distance)

の測定が推奨されている。また、PADの診断や治療効果の判定には足関節上腕血圧比(ABI: ankle brachial index)や血管造影の所見が用いられているが、これらの所見とICDやACDは必ずしも一致しない。一方で、近赤外線分光法を用いて筋組織酸素濃度の変化を測定して、PADの評価指標とする試みもされているが、効果的な指標として確立されているとは言い難い状況である。

2. 研究の目的

PADに対する運動療法に関して、外来通院でも安全に実施可能であり、かつ最大歩行距離の延長効果が認められる運動の実施方法(運動の種類、頻度、強度、時間、期間)を明らかにすること。また、運動療法による最大歩行距離延長に寄与する生理学的なメカニズムを明らかにし、効果的な評価指標を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象

東京医科大学病院心臓血管外科を受診したFontaine II度のPAD患者63名を対象とした。対象者を運動療法を実施するEX群26名(男性24名、女性2名)(年齢 72 ± 5 歳)および薬物療法のみを行うCON群(男性34名、女性3名)(年齢 69 ± 7 歳)の2群に分けた。

(2) 足関節上腕血圧比の測定

EX群は運動療法の開始前および終了後に足関節上腕血圧比(ABI)の測定を行った。また、CON群は薬物療法の開始前にABIの測定を行い、3ヶ月後に再度測定を行った。

(3) 心肺運動負荷試験の実施方法

EX群は運動療法実施前に、自転車エルゴメータ(Load社製)による心肺運動負荷試験(CPX)を実施した。プロトコールは負荷量を直線的に上昇させるランプ法を用い、1分間に10Wずつ負荷を増加させ、症候限界まで実施した。検査中は呼気ガス分析(ミナト医科学社製AE300)を実施し、anaerobic threshold(AT)およびPeak VO_2 を測定した。さらに、患側の外側広筋(VL)および腓腹筋外側頭(GC)に近赤外線分光装置(omron HE0200)のプローブを装着し、運動中および回復期の筋酸素動態を測定した。運動終了直後の酸素化ヘモグロビン/ミオグロビン(Hb/MbO_2)のOD値と回復期の最大OD値の中間値を1/2 OD値とし運動終了直後から1/2 OD値まで到達する時間を回復時間($T_{1/2}$)として、運動療法の前後で比較検討した。

(4) 最大歩行距離(MWD: maximal walking distance)の測定方法

EX群は、トレッドミルを使用し速度2.4km/hr、傾斜12%にて歩行運動を実施させ、歩行を継続できた距離を運動療法の前後で

評価した。

(5) 運動療法の実施方法

運動種目は自転車エルゴメータ運動とし、週3回の頻度で3ヶ月間実施した。運動強度は、CPXにて測定したAT強度より10W低い強度とし、1回の運動時間は30分間とした。

4. 研究成果

(1) 最大歩行距離の変化

EX群では、MWDは 216 ± 42 m (mean \pm SE) から 385 ± 79 mへと有意 ($p < 0.05$) に増加が見られたが、CON群では、 222 ± 32 mおよび 299 ± 32 mであり、薬物療法開始後3ヶ月間で有意な変化は見られなかった (図1)。

自転車エルゴメータによる運動療法の結果、最大歩行距離が178%改善することが示された。

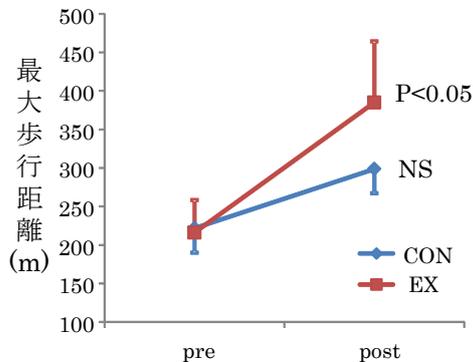


図1 最大歩行距離の変化

(2) 足関節上腕血圧比の変化

EX群では運動療法の前後で、ABIは 0.58 ± 0.20 (mean \pm SD) および 0.59 ± 0.16 であり、有意差を認めなかった。また、CON群では薬物療法の開始前および3ヶ月後で、 0.59 ± 0.17 および 0.63 ± 0.15 であり、有意差を認めなかった。したがって、運動療法でも薬物療法でも血圧に影響する細動脈レベルでの変化は生じにくいものと考えられた。

(3) Peak VO₂の変化

EX群では、Peak VO₂は 16.8 ± 3.1 ml/kg/min (mean \pm SD) から 18.7 ± 3.3 ml/kg/minへと有意な ($p < 0.001$) 増加が認められた。運動療法による、全身持久力の向上が示された。

(4) 酸素化ヘモグロビン/ミオグロビンの回復時間

EX群におけるCPXでのHb/MbO₂の回復時間T1/2は、運動療法の前後においてVLでは 77.7 ± 34.7 秒 (mean \pm SD) から 60.0 ± 28.6 秒に有意に ($p < 0.01$) 短縮し、GCでも同様に 85.8 ± 20.0 秒から 64.0 ± 20.0 秒に有意に

($p < 0.01$) 改善が見られた (図2)。

以上の結果より、運動療法の結果として下肢筋群における有酸素能力が改善されたことが示唆された。

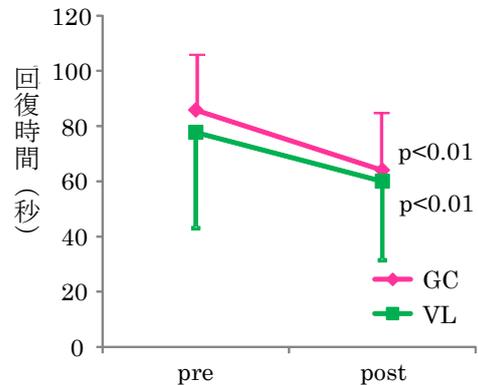
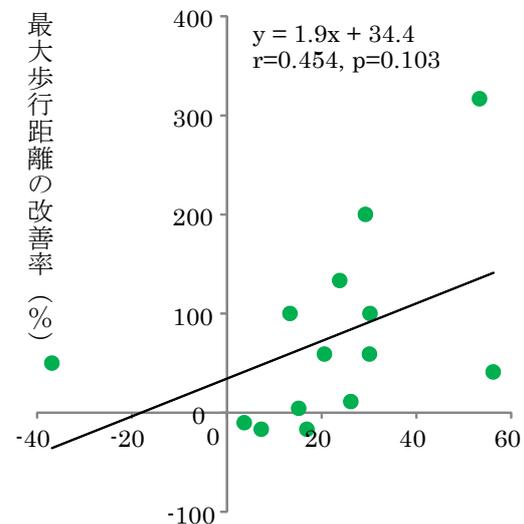


図2 酸素化ヘモグロビン/ミオグロビンの回復時間の変化

(5) 最大歩行距離と各種指標との関係

MWDとABI、Peak VO₂、VLにおけるT1/2、GCにおけるT1/2との関係を検討したが、いずれも有意な相関は認められなかった。そこで、運動療法前後でのMWDの改善率と各指標の改善率との関係について検討した。MWD改善率とのPearsonの相関係数はABI改善率では $r = 0.244$, $p = 0.239$ であり、Peak VO₂改善率では $r = -0.449$, $p = 0.076$ であり、VLでのT1/2の改善率では、 $r = 0.454$, $p = 0.103$ であり (図3)、GCでのT1/2の改善率では、 $r = 0.489$, $p = 0.038$ であった (図4)。

以上の結果、MWDを予測する有効な指標を見出すことはできず、検査結果よりMWDを予測することは困難であると考えられた。また、MWDの改善率と各指標の改善率との関係については、GCにおけるHb/MbO₂のT1/2の改善率が有意な相関を示し、歩行における主働筋である腓腹筋における筋有酸素能の改善が歩行能力の改善に寄与しているものと考えられた。



Hb/MbO₂の回復時間の改善率(%)

図3 外側広筋における酸素化ヘモグロビン/ミオグロビンの回復時間の改善率と最大歩行距離の改善率との関係

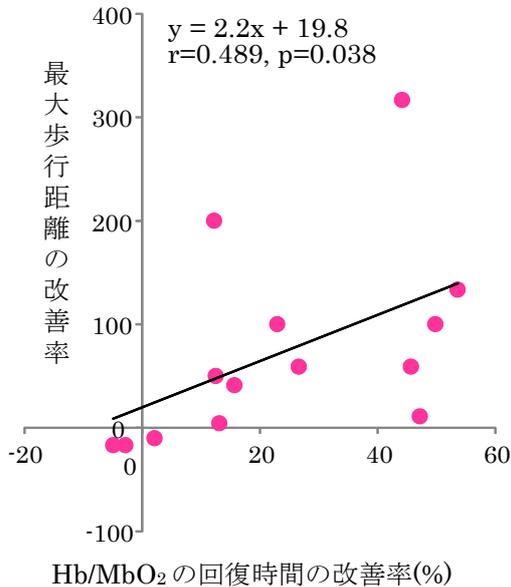


図4 腓腹筋における酸素化ヘモグロビン/ミオグロビンの回復時間の改善率と最大歩行距離の改善率との関係

(6) まとめ

自転車エルゴメータによる無酸素性作業閾値における運動療法を3ヶ月間継続した結果、最大歩行距離は平均で178%の改善が認められた。運動療法による転倒、外傷、心イベントの発症はなく、心肺運動負荷試験による適切な運動処方と十分な監視を行うことにより、安全で効果的な運動療法が実行可能であることが示された。

また、運動療法により最大歩行距離の改善が見られるメカニズムとしては、ABIの変化がなかったことより、細動脈レベル以上の血管における血流改善は寄与していないものと考えられた。一方で、外側広筋や腓腹筋におけるHb/MbO₂の回復時間は運動療法後に有意な改善が見られ、筋有酸素能の改善が見られており、これらの筋群への血流改善が示唆された。さらに、最大歩行距離の改善率は腓腹筋におけるHb/MbO₂の回復時間と有意な相関がみられたことから、歩行能力の改善には、毛細血管レベルでの腓腹筋への血流改善が寄与しているものと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

(1) 村瀬 訓生、勝村 俊仁、高血圧に合併する末梢動脈疾患と運動療法、血圧、査読無、19(4)、2012、46-51

[学会発表] (計1件)

① 村瀬 訓生、シンポジウム「運動療法の多面的役割」末梢動脈疾患 (PAD) に対する運動療法、第37回日本運動療法学会、2012.6.12、三鷹

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 訓生 (MURASE NORIO)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：10317894

(2) 研究分担者

勝村 俊仁 (KATSUMURA TOSHIHITO)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：80214352
木目 良太郎 (KIME RYOTARO)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：80214352
重松 宏 (SHIGEMATSU HIROSHI)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：40134556

(H22年度)

下村 浩祐 (SHIMOMURA KOHSUKE)
東京医科大学・医学部・助教
研究者番号：20453714

(H22~23年度)

渡部 芳子 (WATANABE YOSHIKO)
東京医科大学・医学部・助教
研究者番号：20366165

(H22~23年度)

長田 卓也 (OSADA TAKUYA)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：60297281

(H23~24年度)

小泉 信達 (KOIZUMI NOBUSATO)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：00328212

(H24年度)

西部 俊哉 (NISHIBE TOSHIYA)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：10261306

(H24年度)

荻野 均 (OGINO HITOSHI)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：60393237

(H24年度)